

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：63905

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22548

研究課題名（和文）組換え型自己抗体を活用した自己免疫性脳炎の病態解明

研究課題名（英文）Clarify the pathological mechanism for autoimmune encephalitis using recombinant autoantibodies

研究代表者

深田 正紀（Fukata, Masaki）

生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授

研究者番号：00335027

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：自己免疫性脳炎は、けいれん、記憶障害、見当識障害、精神症状など多様な症状を示す重篤な脳疾患である。私共はドイツのグループとの共同研究により、患者由来のB細胞から自己抗体クローンを単離することに成功し、これら自己抗体クローンを活用することにより、自己抗体の作用機序、および自己抗体と症状の因果関係の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私共は、共同研究者のPruss博士らによって単離された組換え型モノクローナル抗体の中から、LG11や、GABA_A受容体、NMDA受容体に反応する自己抗体に関して、その反応特異性、抗原部位の同定、抗原-抗体間の親和性の評価等を行い、自己抗体の作用機序の解明に大きく貢献した。これらの研究成果は、Ann Neurol誌、PNAS誌、J Exp Med誌に国際共著論文として発表され、自己免疫性脳炎の病態解明に大きく貢献した。

研究成果の概要（英文）：Autoimmune encephalitis presenting with amnesia, seizures, and disorientation is highly topical in basic and clinical neuroscience. Recent studies have identified numerous associated autoantibodies, targeting synaptic proteins including neurotransmitter receptors and a secreted protein, LG11. Here, by collaborating with Germany group, we isolated various recombinant monoclonal antibodies from patients' B cells with autoimmune encephalitis. Taking advantage of these antibodies, we elucidated patho-physiological mechanisms for autoimmune encephalitis.

研究分野：神経科学

キーワード：自己免疫性脳炎 LG11 GABA_A受容体 組換え抗体 シナプス けいれん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性神経疾患は、古くは重症筋無力症患者における抗ニコチン性アセチルコリン受容体抗体の発見に代表されるが、近年とくに中枢神経症状を主とする脳炎における発展は著しい。2007年にNMDA型グルタミン酸受容体に対する自己抗体が発見され、抗NMDA受容体抗体脳炎という概念が提唱されて以降、AMPA受容体、GABA_B受容体、CASPR2、LGI1に対する抗体が辺縁系脳炎患者の血清から報告された。このような中で私共は、国内の約200名の自己免疫性脳炎患者の血清を用いた免疫沈降と質量分析法により標的抗原を網羅的に同定し、GABA_A受容体やDCC等に対する新規自己抗体を発見し、自己抗体と臨床症状との関連性さらには自己抗体の作用機序の一端を明らかにしてきた。また、私共は同時に多種類の自己抗体価を測定することが可能なELISA法を開発し、自己免疫性辺縁系脳炎は、LGI1自己抗体価によって高い特異性(94%)と高陽性的中率(85%)で診断可能であることを明らかにした。しかし、自己抗体を含む患者血清量は限られており、自己抗体の作用機序や、自己抗体と神経症状の明確な因果関係を証明することは困難であった。このような背景で、私共はこれら問題を克服しうると考えられる“患者B細胞から得た組換えモノクローナル抗体の活用”に着目するようになった。

2. 研究の目的

自己免疫性脳炎は、けいれん、記憶障害、見当識障害など多様な症状を示す重篤な脳疾患である。上述のように、最近の私共を含めた研究により、様々なシナプス蛋白質(NMDA受容体、LGI1、GABA受容体等)に対する自己抗体が次々と同定されてきた。しかし、患者血清中の自己抗体は量、質ともに制約があり、自己抗体と神経症状との因果関係の解明には至っていない。一方、ごく最近、自己免疫性脳炎患者のB細胞から標的蛋白質に対する組換え型モノクローナル抗体(自己抗体)が単離されはじめた(Kreye et al, Brain 2016, 139:2641-52)。私共は患者由来の組換え型自己抗体を活用し、標的蛋白質の生理機能や自己抗体の病態機構を明らかにすることを目的とした。具体的には、(1)自己抗体の抗原認識部位を同定し、作用機序を解明する。また、(2)組換え自己抗体を脳スライス切片や脳内局所に投与し、神経回路への影響や、神経症状との因果関係を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、自己免疫性脳炎患者のB細胞から単離した組換え型モノクローナル抗体を活用する[Harald Prüss博士(DZNE,ドイツ)との共同研究]。

(1) LGI1自己抗体の標的抗原部位の同定と作用機序の解明

まず、LGI1自己抗体の特異性をLGI1ノックアウトマウス由来の脳切片を用いて評価する。次に、LGI1蛋白質の各領域を発現させた細胞表面結合実験(Cell-based binding assay)により、抗体の認識抗原部位を決定する。また、どのLGI1抗体がLGI1とその受容体(ADAM22)との結合を阻害するかを検討し、LGI1抗体の作用機序を解明する。

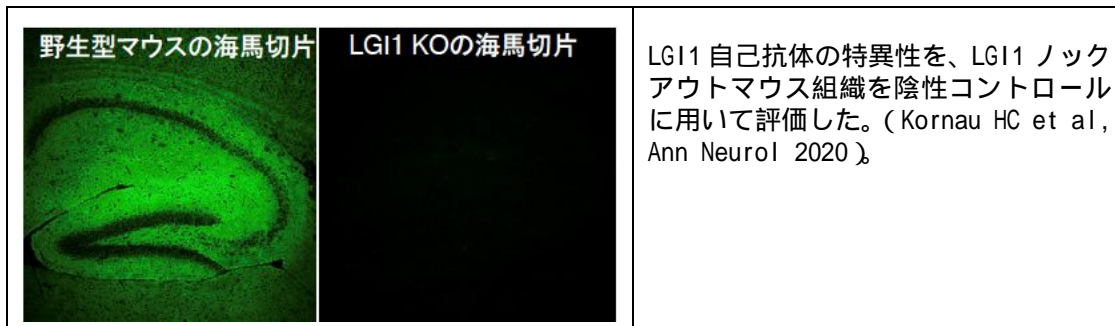
(2) GABA_A受容体自己抗体の標的サブユニットの同定と作用機序の解明

GABA_A受容体は1-6、1-3、1-3、
、
、と1-3の少なくとも19種類のサブユニットが知られている。そこで、まずGABA_A受容体自己抗体の標的サブユニットを同定するために、1-6、1-3、2遺伝子を様々な組み合わせでCOS7細胞に発現させ、標的サブユニットを同定する。続いて、受容体の細胞表面の発現量やイオンチャネルの機能に及ぼす影響を検討する。

4. 研究成果

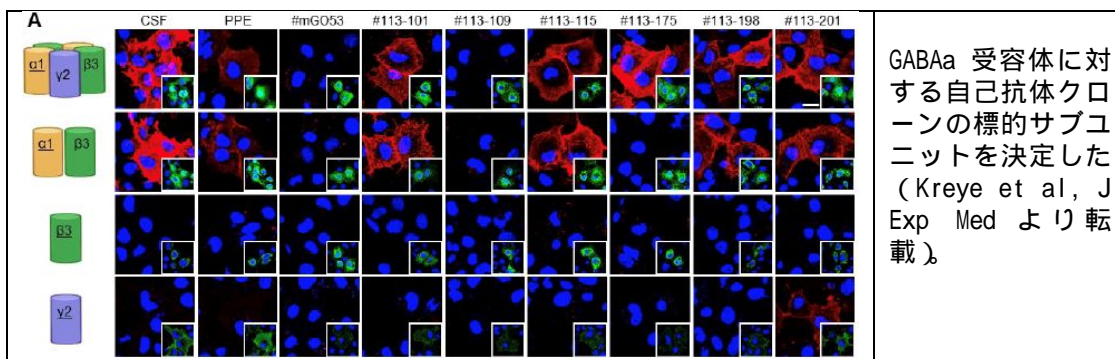
(1) LGI1自己抗体の作用機序の解明

共同研究者のPrüss博士らによって単離された組換え型モノクローナル抗体の中から、私共はLGI1に特異的に反応する抗体を多数同定した。LGI1抗体の特異性の評価はLGI1ノックアウトマウス組織を陰性コントロールに用い、反応性が完全に消失する抗体を選択した。また、これら抗体の抗原部位を検討したところ、N末側のLRR(Leucine Rich Repeat)領域とC末側のEPTP(epitempin) Repeat領域を認識する抗体群に分類することができた。過去の私共の患者血清を用いた実験結果と一致して、EPTP Repeat領域に対する抗体は、ADAM22との結合を効率良く阻害した。さらに、これら自己抗体をマウスの海馬組織に添加し、神経細胞の興奮性を電気生理学的に評価したところ、LRRとEPTPのいずれに対する抗体も、有意に神経細胞の興奮性を高めることが明らかとなった(Kornau HC et al, Ann Neurol, 2020)。これらの結果から、抗LRR抗体はLGI1同士との結合を阻害し、抗EPTP抗体はLGI1とADAM22間の結合を阻害することで、神経機能を阻害することが示唆された。また、LGI1 LRR抗体は、「LGI1-ADAM22-MAGUK複合体がシナプス間の対面整列を担う」ことを示した論文においても、特異性の担保されたLGI1抗体として大いに活用された(Fukata Y et al, PNAS, 2021)。



(2) GABA_A 受容体自己抗体の標的サブユニットの同定と作用機序の解明

共同研究者の Prüss 博士らにより単離された組換え型 GABA_A 受容体モノクローナル抗体の性状解析を進めた。私共は、細胞表面結合実験により、複数得られた GABA_A 受容体抗体のサブユニット特異性、親和性を明らかにした。当該患者においては、GABA_A 受容体の 1 および 2 サブユニットが主たる標的抗原であることを見出した。また、Prüss 博士らは、GABA_A 受容体抗体が GABA_A 受容体を介したシナプス伝達を減少させること、および GABA_A 受容体抗体のマウス脳内投与によりけいれん発作やカタトニアが誘導されことを見出した。以上の結果から、患者由来の GABA_A 受容体抗体は、GABA_A 受容体を介したシナプス伝達を阻害することで、けいれん発作やカタトニアを引き起こすことが明らかになった(Kreye et al, J Exp Med, 2022)。



これらの研究成果は、患者 B 細胞由来の組換え型モノクローナル抗体の有用性を、(1)自己免疫性脳炎の病態解明、および(2)標的抗原の生理機能の解明の両方で示した点でも意義深いと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kreye Jakob, Wright K Sukhviv, van Casteren Adriana, Stoffler Laura, Machule Marie-Luise, Reincke S Momsen, Nikolaus Marc, van Hoof Scott, Sanchez-Sendin Elisa, Homeyer A Marie, Cordero Gomez Cesar, Kornau Hans-Christian, -----12名-----, Wickel Jonathan, Geis Christian, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Pruss Harald	4. 巻 218
2. 論文標題 Encephalitis patient-derived monoclonal GABA _A receptor antibodies cause epileptic seizures Journal of Experimental Medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20210012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20210012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Okatsu Kei, Yamagata Atsushi, Liu Yan, Sanbo Makoto, Miyazaki Yuri, Goto Teppei, Abe Manabu, Kassai Hidetoshi, Sakimura Kenji, Meijer Dies, Hirabayashi Masumi, Fukai Shuya, Fukata Masaki	4. 巻 37
2. 論文標題 14-3-3 proteins stabilize LGI1-ADAM22 levels to regulate seizure thresholds in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110107 ~ 110107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.110107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamoto Chihiro, Goto Yuhei, Tomizawa Yoko, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Harpsoe Kasper, Gloriam David E., Aoki Kazuhiro, Takeuchi Tomonori	4. 巻 14
2. 論文標題 A novel red fluorescence dopamine biosensor selectively detects dopamine in the presence of norepinephrine in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00882-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Chen Xiumin, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Nicoll Roger A.	4. 巻 118
2. 論文標題 MAGUKs are essential, but redundant, in long-term potentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2107585118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2107585118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukata Yuko, Hirano Yoko, Miyazaki Yuri, Yokoi Norihiko, Fukata Masaki	4. 巻 194
2. 論文標題 Trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK in AMPA and NMDA receptor regulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 108628 ~ 108628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2021.108628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 van der Knoop M Marieke M*, Maroofian Reza*, Fukata Yuko*, van Ierland Yvette, Karimiani G Ehsan, Lehesjoki Anna-Elina, Muona Mikko, Paetau Anders, Miyazaki Yuri, Hirano Yoko, Selim Laila, -----32名-----, Striano Pasquale, Severino Mariasavina, Fukata Masaki#, Hilhorst-Hofstee Yvonne#, Houlden Henry#	4. 巻 -
2. 論文標題 Biallelic ADAM22 pathogenic variants cause progressive encephalopathy and infantile-onset refractory epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awac116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukata Yuko, Chen Xiumin, Chiken Satomi, Hirano Yoko, Yamagata Atsushi, Inahashi Hiroki, Sanbo Makoto, Sano Hiromi, Goto Tepei, Hirabayashi Masumi, Kornau Hans-Christian, Pruss Harald, Nambu Atsushi, Fukai Shuya, Nicoll Roger A., Fukata Masaki	4. 巻 118
2. 論文標題 LGI1-ADAM22-MAGUK configures transsynaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2022580118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2022580118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshida Tomoyuki, Yamagata Atsushi, Imai Ayako, Kim Juhyon, Izumi Hironori, Nakashima Shogo, Shiroshima Tomoko, Maeda Asami, Iwasawa-Okamoto Shiho, Azechi Kenji, Osaka Fumina, Saitoh Takashi, Maenaka Katsumi, Shimada Takashi, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Matsumoto Jumpei, Nishijo Hisao, Takao Keizo, Tanaka Shinji, 他6名	4. 巻 12
2. 論文標題 Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22059-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Hidenori, Sano Hiromi, Chiken Satomi, Kobayashi Kenta, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Mushiake Hajime, Nambu Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16883-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 深田正紀、横井紀彦、深田優子	4. 巻 65
2. 論文標題 APEGS法によるタンパク質パルミトイル化修飾の定量	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 電気泳動	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2198/electroph.65.41	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda Yukako, Sugawara Taichi, Fukata Yuko, Izumi Yasushi, Otani Tetsuhisa, Higashi Tomohito, Fukata Masaki, Furuse Mikio	4. 巻 295
2. 論文標題 The extracellular domain of angulin-1 and palmitoylation of its cytoplasmic region are required for angulin-1 assembly at tricellular contacts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 4289 ~ 4302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kornau Hans Christian, Kreye Jakob, Stumpf Alexander, Fukata Yuko, Parthier Daniel, Sammons Rosanna P., Imbrosci Barbara, Kurpjuweit Sarah, Kowski Alexander B., Fukata Masaki, Pruss Harald, Schmitz Dietmar	4. 巻 87
2. 論文標題 Human Cerebrospinal Fluid Monoclonal LGI1 Autoantibodies Increase Neuronal Excitability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 405 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25666	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sada Ryota, Kimura Hirokazu, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Yamamoto Hideki, Kikuchi Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 Dynamic palmitoylation controls the microdomain localization of the DKK1 receptors CKAP4 and LRP6	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaat9519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aat9519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cao Yang, Qiu Tian, Kathayat Rahul S., Azizi Saara-Anne, Thorne Anneke K., Ahn Daniel, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Rice Phoebe A., Dickinson Bryan C.	4. 巻 15
2. 論文標題 ABHD10 is an S-depalmitoylase affecting redox homeostasis through peroxiredoxin-5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1232 ~ 1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0399-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Boncompain Gaele, Herit Floriane, Tessier Sarah, Lescure Aurianne, Del Nery Elaine, Gestraud Pierre, Staropoli Isabelle, Fukata Yuko, Fukata Masaki, BreLOT Anne, Niedergang Florence, Perez Franck	4. 巻 5
2. 論文標題 Targeting CCR5 trafficking to inhibit HIV-1 infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaax0821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aax0821	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanadome Takashi, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Fukata Masaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Systematic Screening of Depalmitoylating Enzymes and Evaluation of Their Activities by the Acyl-PEGyl Exchange Gel-Shift (APEGS) Assay	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 83 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9532-5_7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Ohnishi Yumi, Koyama Eiji, Matsunaga Satoru, Ohtani Shouhei, Nakanishi Akio, Shiga Takanori, Chambers James K., Uchida Kazuyuki, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Fukata Masaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Deleted in colorectal cancer (netrin 1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1440 ~ 1445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jvim.15492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Fukata Masaki, Fukata Yuko
2. 発表標題 Trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK protein complex in synaptic functions and disorders
3. 学会等名 SYNABS Symposium (Germany, Virtual meeting) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukata Masaki, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko
2. 発表標題 Acyl-PEGyl exchange gel-shift (APEGS) assay for palmitoylation quantification
3. 学会等名 第71回 日本電気泳動学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukata Masaki, Yuri Miyazaki, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko
2. 発表標題 Synaptic function regulated by palmitate cycling on PSD-95 and trans-synaptic LGI1 and ADAM22
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukata Masaki
2. 発表標題 Synapse maturation regulated by palmitate cycling on PSD-95 and trans-synaptic LGI1 and ADAM22
3. 学会等名 CFC seminar series Spring 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukata Masaki
2. 発表標題 The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders
3. 学会等名 2019 Korea-Yonsei-NIPS International Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 深田正紀
2. 発表標題 シナプス成熟機構とその破綻による病態機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukata Y, Hirano Y, Inahashi H, Miyazaki M, Yokoi N, Sanbo M, Goto T, Hirabayashi M, Fukata M
2. 発表標題 Physiological roles of trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK complex
3. 学会等名 Neuroscience Meeting SfN 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 平野瑤子、宮崎裕理、横井紀彦、平田哲也、深田正紀、深田優子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 17
3. 書名 膜タンパク質工学ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室ホームページ https://www.nips.ac.jp/fukata/ プレスリリース：神経シナプス間の軸調整を担う分子群を発見 新たなてんかん病態を解明 https://www.nips.ac.jp/release/2021/01/post_426.html プレスリリース：新たなてんかん治療戦略を提案 https://www.nips.ac.jp/release/2021/12/_adam22.html プレスリリース：新たなてんかん治療戦略を提案 https://www.amed.go.jp/news/release_20211215.html プレスリリース：新規赤色蛍光ドーパミンバイオセンサーの開発 https://www.nibb.ac.jp/press/2021/12/20.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	深田 優子 (Fukata Yuko)		
研究協力者	横井 紀彦 (Yokoi Norihiko)		
研究協力者	宮崎 裕理 (Miyazaki Yuri)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	稲橋 宏樹 (Inahashi Hiroki)		
研究協力者	平野 瑤子 (Hirano Yoko)		
研究協力者	鈴木 由美 (Suzuki Yumi)		
研究協力者	原 早苗 (Hara Sanae)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	DZNE	Charite-Universitätsmedizin		
英国	UCL	The University of Edinburgh		
オーストリア	IST			
デンマーク	Aarhus University			
米国	UCSF	UCSD	Chicago University	
フィンランド	University of Helsinki			
フランス	Institut Curie			